

ARTIGO ORIGINAL

# Associação de variantes genéticas com desfechos em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica



Luis Escobar-Lopez, MD,<sup>a,b,c,\*</sup> Juan Pablo Ochoa, MD, PHD,<sup>a,b,c,d,\*</sup> Jesús G. Mirelis, MD, PHD,<sup>a,b,c</sup> María Ángeles Espinosa, MD,<sup>b,e</sup> Marina Navarro, MD,<sup>b,c,f</sup> María Gallego-Delgado, MD, PHD,<sup>b,g</sup> Roberto Barriales-Villa, MD, PHD,<sup>b,h</sup> Ainhoa Robles-Mezcua, MD,<sup>b,i</sup> María Teresa Basurte-Elorz, MD,<sup>j</sup> Laura Gutiérrez García-Moreno, MD,<sup>b,k</sup> Vicente Climent, MD,<sup>l</sup> Juan Jiménez-Jaimez, MD, PHD,<sup>m</sup> María Victoria Mogollón-Jiménez, MD,<sup>n</sup> Javier Lopez, MD, PHD,<sup>b,o</sup> María Luisa Peña-Peña, MD,<sup>p</sup> Ana García-Álvarez, MD, PHD,<sup>b,d,q</sup> María Brion, PHD,<sup>b,r</sup> Tomas Ripoll-Vera, MD, PHD,<sup>s</sup> Julián Palomino-Doza, MD, PHD,<sup>b,t</sup> Coloma Tirón, MD,<sup>u</sup> Uxua Idiazabal, MD,<sup>v</sup> Maria Noél Brögger, MD,<sup>w</sup> Soledad García-Hernández, MD,<sup>b,w</sup> María Alejandra Restrepo-Córdoba, MD,<sup>a,b,c</sup> Esther Gonzalez-Lopez, MD, PHD,<sup>a,b,c</sup> Irene Méndez, MD,<sup>b,e</sup> María Sabater, PHD,<sup>b,c,f</sup> Eduardo Villacorta, MD, PHD,<sup>b,g,x</sup> José M. Larrañaga-Moreira, MD,<sup>b,h</sup> Ana Abecia, MD,<sup>j</sup> Ana Isabel Fernández, PHD,<sup>b,e</sup> José M. García-Pinilla, MD, PHD,<sup>b,i</sup> José F. Rodríguez-Palomares, MD, PHD,<sup>b,k</sup> Juan Ramón Gimeno-Blanes, MD, PHD,<sup>b,c,f</sup> Antoni Bayes-Genis, MD, PHD,<sup>y</sup> Enrique Lara-Pezzi, PHD,<sup>b,d</sup> Fernando Domínguez, MD, PHD,<sup>a,b,c,d</sup> Pablo Garcia-Pavia, MD, PHD<sup>a,b,c,d,z</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** A relevância clínica das variantes genéticas na cardiomiopatia dilatada (CMD) não isquêmica é incerta.

**OBJETIVOS** O estudo buscou avaliar o impacto prognóstico das variantes genéticas causadoras de doença na CMD.

**MÉTODOS** Dados clínicos basais e longitudinais de 1.005 probandos com CMD genotipada foram coletados retrospectivamente em 20 centros. Um total de 372 (37%) pacientes apresentou variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas (genótipo-positivo), e 633 (63%) eram genótipo-negativo. O desfecho primário foi um composto de eventos cardiovasculares adversos maiores. Os desfechos secundários foram insuficiência cardíaca terminal (ICT), arritmia ventricular maligna (AVM) e remodelação reversa do ventrículo esquerdo (RRVE).

**RESULTADOS** Após o seguimento médio de 4,04 anos (intervalo interquartil: 1,70-7,50 anos), o desfecho primário ocorreu em 118 (31,7%) pacientes no grupo genótipo-positivo e em 125 (19,8%) pacientes no grupo genótipo-negativo (razão de risco [HR, de *hazard ratio*]: 1,51; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,17-1,94;  $P = 0,001$ ). A ICT ocorreu em 60 (16,1%) pacientes genótipo-positivo e em 55 (8,7%) pacientes genótipo-negativo (HR: 1,67; IC95%: 1,16-2,41;  $P = 0,006$ ). A AVM ocorreu em 73 (19,6%) pacientes genótipo-positivo e em 77 (12,2%) pacientes genótipo-negativo (HR: 1,50; IC95%: 1,09-2,07;  $P = 0,013$ ). A RRVE ocorreu em 39,6% no grupo genótipo-positivo e em 46,2% no grupo genótipo-negativo ( $P = 0,047$ ). Entre os indivíduos com fração de ejeção do ventrículo esquerdo basal  $\leq 35\%$ , os pacientes genótipo-positivo apresentaram mais eventos cardiovasculares adversos maiores, ICT e AVM do que seus pares genótipo-negativo (todos  $P < 0,02$ ). A RRVE e os desfechos clínicos variaram dependendo do gene afetado subjacente.

**CONCLUSÕES** Neste estudo, pacientes com CMD com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas apresentaram pior prognóstico do que indivíduos genótipo-negativo. O curso clínico diferiu dependendo do gene afetado subjacente. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1682-1699) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

<sup>a</sup>Heart Failure and Inherited Cardiac Diseases Unit, Departamento de Cardiologia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Espanha; <sup>b</sup>CIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Espanha; <sup>c</sup>European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart, Amsterdam, Países Baixos; <sup>d</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, Espanha; <sup>e</sup>Departamento de Cardiologia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Espanha; <sup>f</sup>Inherited Cardiac Disease Unit, University Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Espanha; <sup>g</sup>Inherited Cardiac Diseases Unit, Departamento de Cardiologia, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, Salamanca, Espanha; <sup>h</sup>Inherited Cardiac Diseases Unit, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Servizo Galego de Saúde, Universidade da Coruña, A Coruña, Espanha; <sup>i</sup>Heart Failure and Familial Heart Diseases Unit, Departamento de Cardiologia, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Málaga, Espanha; <sup>j</sup>Departamento de Cardiologia, Área del Corazón, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Espanha; <sup>k</sup>Inherited Cardiovascular Diseases Unit, Departamento de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanha; <sup>l</sup>Inherited Cardiovascular Diseases Unit, Departamento de Cardiologia, Hospital General Universitario de Alicante, Institute of Health and Biomedical Research, Alicante, Espanha; <sup>m</sup>Departamento de Cardiologia,

A cardiomiopatia dilatada (CMD) não isquêmica é caracterizada pelo aumento do ventrículo esquerdo e pela disfunção sistólica que não pode ser atribuída a condições de carga anormais ou a doença arterial coronariana. Ela tem uma prevalência populacional estimada de 1:250 a 1:2.500 e é a causa mais frequente de insuficiência cardíaca em jovens e a principal causa de transplante cardíaco no mundo todo. A CMD constitui um substrato comum para arritmias ventriculares e está associada a um maior risco de morte súbita cardíaca (MSC) (1,2).

Em até 40 a 50% dos pacientes, a CMD é herdada como uma característica mendeliana causada por variantes genéticas em >40 genes que codificam um grupo heterogêneo de proteínas. Essa heterogeneidade genética provavelmente contribui para os fenótipos variáveis e a expressividade observados na CMD. De fato, há evidências crescentes de que o curso clínico depende do gene afetado subjacente (2-5).

Com exceção da CMD causada por variantes genéticas nos genes *TTN* e *LMNA* (6-9), nossa compreensão sobre a história natural da CMD genética é precária. Há limitação das informações abrangentes sobre o impacto clínico dos achados genéticos sobre a CMD, e dados de grandes coortes não estão disponíveis (2). Dessa forma, o presente estudo procurou avaliar o impacto clínico dos achados sobre genótipos no prognóstico em uma grande coorte multicêntrica de pacientes com CMD não isquêmica.

## MÉTODOS

**POPULAÇÃO DO ESTUDO.** Este foi um estudo multicêntrico, retrospectivo, observacional e longitudinal de probandos consecutivos com CMD e que foram avaliados geneticamente e recrutados em unidades de atendimento a doenças cardíacas hereditárias e insuficiência cardíaca em 20 hospitais espanhóis entre 2015 e 2020.

A CMD foi definida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <50% no ecocardiograma

feito durante o diagnóstico e na ausência de condições anormais de carga, doença arterial coronariana, consumo excessivo de álcool ou qualquer outra causa identificável (10). Foram incluídos apenas pacientes com idade >15 anos no momento do diagnóstico. Os indivíduos participantes foram geneticamente testados usando painéis direcionados de sequenciamento de última geração (SUG) nas instituições participantes ou em um laboratório de genética credenciado sem seleção *a priori* com base no histórico familiar de CMD ou fenótipo clínico. Embora os painéis de SUG possam diferir no número de genes, todos incluíram >50 genes relacionados a cardiomiopatias.

A maioria dos centros contava com programas de doenças cardíacas hereditárias e seguia as recomendações da *Spanish Society of Cardiology* (11). No primeiro contato, foram obtidos os dados sobre a família após uma entrevista estruturada e a constatação da linhagem familiar. A triagem clínica e a triagem genética em cascata (caso tenha sido identificada uma variante patogênica ou provavelmente patogênica) foram oferecidas aos familiares.

Embora a coorte primária do estudo tenha incluído apenas probandos com CMD sem parentesco, familiares consecutivos com CMD (n = 156) que abrigavam uma variante genética patogênica ou provavelmente patogênica previamente identificada por painéis de SUG de >50 genes em um probando com CMD foram adicionados à coorte para expandir o grupo genótipo-positivo e analisar os desfechos clínicos de acordo com o genótipo e a FEVE. Os dados demográficos, sintomas, eletrocardiograma de 12 derivações e ecocardiograma transtorácico (ETT) na primeira e última avaliação nos centros participantes foram extraídos de prontuários clínicos usando uma metodologia uniforme. A CMD foi definida como familiar se um ou mais familiares (além do probando) apresentaram CMD durante a vida ou no exame *post-mortem*; um caso esporádico foi usado indistintamente como CMD não familiar, indicando que

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**AVM** = arritmia ventricular maligna  
**CDI** = cardioversor-desfibrilador implantável  
**CMD** = cardiomiopatia dilatada  
**ECAM** = evento cardiovascular adverso maior  
**ETT** = ecocardiograma transtorácico  
**FEVE** = fração de ejeção do ventrículo esquerdo  
**ICT** = insuficiência cardíaca terminal  
**MSC** = morte súbita cardíaca  
**RRVE** = remodelação reversa do ventrículo esquerdo  
**SUG** = sequenciamento de última geração

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Espanha; \*Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres, Espanha; †Departamento de Cardiología, Instituto de Ciencias del Corazón, Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid, Espanha; ‡Inherited Cardiac Diseases Unit, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Espanha; §August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute, Hospital Clínic, Departamento de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanha; ¶Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Espanha; ††Inherited Cardiac Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Son Llatzer and Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears, Palma de Mallorca, Espanha; †††Inherited Cardiac Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación i12, Madrid, Espanha; ††††Inherited Cardiac Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, Espanha; †††††Departamento de Cardiología, Clínica San Miguel, Pamplona, Espanha; ††††††Departamento de Cardiología, Health in Code, A Coruña, Espanha; †††††††Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, Espanha; ††††††††Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Espanha; e †††††††††Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Espanha. \*Os Drs. Escobar-Lopez and Ochoa contribuíram igualmente para este artigo. Jeffrey A. Towbin, MD, atuou como editor associado convidado neste artigo. Christie Ballantyne, MD, atuou como editor-chefe convidado neste artigo.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 17 de maio de 2021; manuscrito revisado em 29 de junho de 2021 e aceito em 11 de agosto de 2021.

não havia histórico familiar de CMD e que nenhum caso de CMD foi detectado durante a triagem familiar, caso ela tenha sido realizada. Um familiar era considerado como óbito por CMD caso tivesse sofrido MSC ou morte por insuficiência cardíaca com um diagnóstico prévio de CMD.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitario Puerta de Hierro e seguiu os princípios da Declaração de Helsinque. Os autores de cada centro participante garantem a integridade dos dados.

**CLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES.** As variantes foram classificadas como patogênicas, provavelmente patogênicas, de significância desconhecida, provavelmente benignas ou benignas após uma revisão sistemática por um cardiologista especialista em genética cardiovascular (J.P.O.) usando critérios modificados do *American College of Medical Genetics* (12), conforme descrito nos *Métodos Suplementares*. Uma variante era considerada como causadora de doença se afetasse um gene relacionado à CMD e fosse classificada como patogênica ou provavelmente patogênica. Pacientes com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas foram considerados genótipo-positivo, e pacientes com significância desconhecida, provavelmente benignas ou variantes benignas foram considerados genótipo-negativo (*Figura Suplementar 1*).

As frequências das variantes na população geral foram extraídas do banco de dados gnomAD v2.1.1 (13). Também adicionamos as informações de mais de 5.254 casos índice sem evidência de doença cardíaca estrutural (canalopatias e doenças da aorta) e sequenciados por SUG no *Health in Code Molecular Genetics Laboratory* (A Coruña, Espanha) com uma biblioteca que incluiu todos os genes com variantes genótipo-positivas detectadas neste estudo. Essa coorte foi usada para obter um conjunto de controle específico à ancestralidade, minimizando a probabilidade de categorizar incorretamente as variantes como causadoras de doenças se estivessem presentes em controles espanhóis.

Os genes foram reunidos em grupos de genes funcionais com base em funções comuns semelhantes, envolvimento em processos biológicos, localização em compartimentos subcelulares e outras propriedades compartilhadas com base em evidências científicas consolidadas da literatura e dos bancos de dados biológicos disponíveis (14). Devido às características específicas de frequência na CMD, o *TTN* foi considerado como um grupo separado. Os grupos de genes funcionais incluíram o seguinte: 1) citoesqueleto estrutural/disco Z; 2) desmossomal; 3) envelope nuclear; 4) sarcomérico motor; 5) *TTN*; e 6) outros genes. Indivíduos com mais de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica foram excluídos da

análise do grupo de gene funcional para manter uma abordagem conservadora.

**DESFECHOS.** O desfecho primário foi um composto de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAMs), tendo incluído a insuficiência cardíaca terminal (ICT), arritmias ventriculares maiores (AVMs) e acidente vascular cerebral fatal e não fatal. Os desfechos secundários foram ICT, AVM e remodelação reversa do ventrículo esquerdo (RRVE). A ICT incluiu o implante de dispositivo de assistência ventricular para insuficiência cardíaca refratária, transplante de coração e mortalidade relacionada a ICT. A AVM incluiu MSC, MSC abortada, taquicardia ventricular sustentada e intervenções apropriadas de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). A RRVE foi definida como normalização do ventrículo esquerdo (melhoria da FEVE para  $\geq 50\%$  com um incremento de FEVE  $\geq 5\%$  no ETT no último seguimento) ou um aumento absoluto da FEVE em  $\geq 10\%$  no ETT no último seguimento de ETT inicial na linha de base, conforme descrito (6,15,16).

Todos os pacientes tinham revisões planejadas a cada 6 a 12 meses ou com mais frequência, se indicado clinicamente. O seguimento de cada paciente foi calculado a partir da data de sua primeira avaliação em um centro participante até a ocorrência de um desfecho do estudo, óbito por outra causa ou a data de sua avaliação mais recente.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** As variáveis contínuas são expressas como média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou como mediana (intervalo interquartil [IIQ]), conforme apropriado. Os grupos foram comparados usando teste *t* de Student ou teste *U* de Mann-Whitney; ou análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis ao comparar mais de dois grupos. As variáveis categóricas não contínuas são expressas como contagens (porcentagens) e foram comparadas usando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. A probabilidade cumulativa de um evento no seguimento foi estimada pelo método de Kaplan-Meier, e o teste de *log-rank* foi usado para comparar a sobrevivência entre os grupos. Para avaliar a associação do *status* genético com os desfechos primários e secundários, foram aplicados um modelo de regressão de Cox univariado (para ECAM, ICT e AVM) e uma análise de regressão logística (para RRVE). As análises foram realizadas no Stata Statistics versão 16 (StataCorp). Valores de *P* bicaudais de 0,05 ou menores definiram a significância estatística.

**TABELA 1** Características dos pacientes de acordo com os resultados genéticos (n = 1.005)

	Total (N = 1.005)	Genótipo-positivo (n = 372)	Genótipo-negativo (n = 633)	Valor de P
<b>Características demográficas</b>				
Sexo masculino	688 (68,46)	248 (66,67)	440 (69,51)	0,349
Idade ao diagnóstico, anos	51,0 (42,0-61,0)	50,0 (39,5-58,0)	52,0 (43,0-62,0)	<0,001
Idade na avaliação inicial, anos	53,0 (44,0-62,0)	52,0 (42,0-61,0)	54,0 (45,0-64,0)	0,006
Seguimento, anos	4,04 (1,70-7,50)	3,96 (2,00-7,10)	4,15 (1,60-7,70)	0,728
HF de CMD	478 (47,56)	226 (60,75)	252 (39,81)	<0,001
HF de familiar de primeiro grau com MSC	123 (12,24)	61 (16,40)	62 (9,79)	0,002
HF de familiar não de primeiro grau com MSC	188 (18,71)	86 (23,12)	102 (16,11)	0,006
HF de miopatia esquelética	24 (2,39)	13 (3,49)	11 (1,74)	0,078
Miopatia esquelética	35 (3,48)	22 (5,91)	13 (2,05)	0,001
MSC prévia	17 (1,69)	4 (1,08)	13 (2,05)	0,245
Classe funcional III-IV da NYHA na primeira avaliação	358 (35,62)	146 (39,25)	212 (33,49)	0,066
Classe funcional da NYHA na primeira avaliação				0,223
I	306 (30,45)	113 (30,38)	193 (30,49)	
II	341 (33,93)	113 (30,38)	228 (36,02)	
III	304 (30,25)	124 (33,33)	180 (28,44)	
VI	54 (5,37)	22 (5,91)	32 (5,06)	
<b>ECG basal</b>				
Fibrilação atrial	116 (11,58)	42 (11,32)	74 (11,73)	0,846
Bloqueio AV (terceiro grau)	24 (2,39)	12 (3,23)	12 (1,90)	0,182
Duração do QRS, mm	117,84 ± 29,22	109,22 ± 26,76	122,91 ± 29,44	<0,001
BRE	331 (33,03)	60 (16,17)	271 (42,95)	<0,001
Inversão anormal da onda T	364 (36,33)	132 (35,58)	232 (36,77)	0,706
Eletrodos de membros de baixa voltagem de QRS	130 (12,97)	87 (23,45)	43 (6,81)	<0,001
Eletrodos precordiais de baixa voltagem de QRS	45 (4,49)	29 (7,82)	16 (2,54)	<0,001
<b>Ecocardiograma basal</b>				
FEVE, %	31,98 ± 10,46	32,17 ± 10,39	31,87 ± 10,51	0,713
FEVE ≤35%	636 (63,28)	233 (62,63)	403 (63,67)	0,743
DDFVE, mm	61,37 ± 8,04	61,05 ± 7,61	61,56 ± 8,28	0,604
RM moderada/grave	339 (34,98)	132 (36,87)	207 (33,88)	0,346
DSVD (qualquer grau)	208 (23,01)	88 (26,91)	120 (20,80)	0,036
<b>Tratamento medicamentoso na avaliação inicial</b>				
Betabloqueador	829 (83,57)	306 (83,38)	523 (83,68)	0,902
Inibidores de ECA/BRAs	864 (87,10)	316 (86,10)	548 (87,68)	0,475
Sacubitril/valsartana	34 (3,43)	14 (3,81)	20 (3,20)	0,607
ARA	447 (45,06)	185 (50,41)	262 (41,92)	0,009
<b>Tratamento na última avaliação</b>				
Betabloqueador	923 (93,04)	341 (92,92)	582 (93,12)	0,903
Inibidores de ECA/BRAs	661 (66,63)	237 (64,58)	424 (67,84)	0,293
Sacubitril/valsartana	265 (26,71)	108 (29,43)	157 (25,12)	0,139
ARA	671 (67,64)	263 (71,66)	408 (65,28)	0,038
CDI	425 (42,29)	189 (50,81)	236 (37,28)	<0,001
TRC	167 (16,62)	43 (11,56)	124 (19,59)	0,001

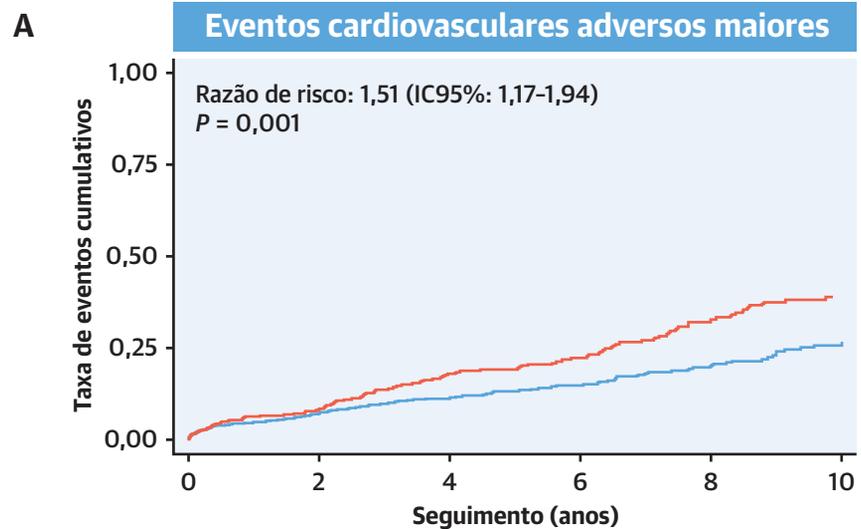
Os valores são n (%), mediana (intervalo interquartil) ou média ± desvio padrão. \*Distribuição de genótipos disponível na [Tabela Suplementar 2](#).  
ARA = antagonista do receptor de aldosterona; AV = atrioventricular; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; BRE = bloqueio de ramo esquerdo;  
CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; CMD = cardiomiopatia dilatada idiopática; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVD = disfunção sistólica ventricular direita; ECA = enzima conversora de angiotensina; ECG = eletrocardiograma; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HF = histórico familiar; MSC = morte súbita cardíaca; NYHA = *New York Heart Association*; RM = regurgitação mitral; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

## RESULTADOS

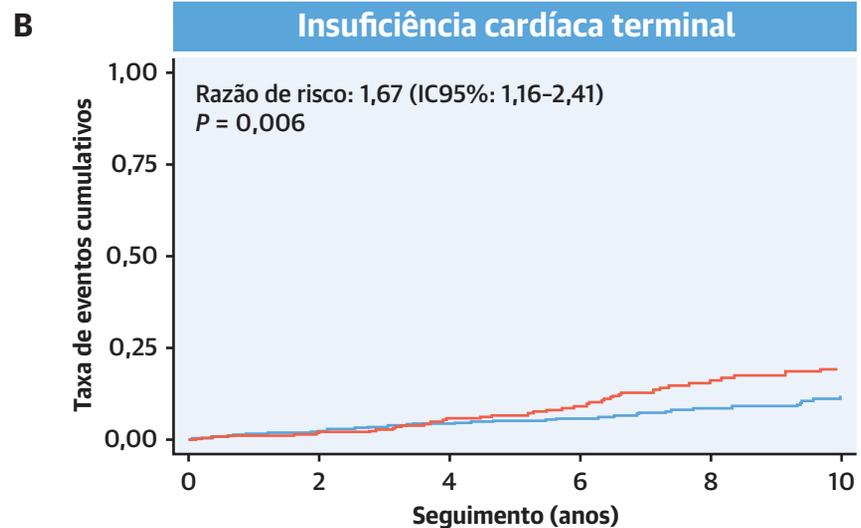
Um total de 1.005 probandos atendeu aos critérios de inclusão. O teste genético foi positivo em 372 (37,0%) pacientes; 8 (0,8%) desses casos índice abrigavam duas variantes causadoras de doença. Uma lista completa das variantes que causam doenças pode ser encontrada no [Apêndice Suplementar](#). Uma variante de significância desconhecida foi detectada em 244 (24,3%) pacientes;

já o estudo genético não conseguiu identificar nenhuma variante relevante em 389 (38,7%) pacientes ([Figuras Suplementares 2 e 3](#)). A presença de um teste genético positivo em casos índice foi maior em indivíduos com CMD familiar (47,3%, n = 226 de 478) em comparação a casos esporádicos (27,7%, n = 146 de 527) ( $P < 0,001$ ).

**CARACTERÍSTICAS DOS PROBANDOS.** As características dos pacientes são apresentadas na [Tabela 1](#). O sexo

**FIGURA 1** Desfechos em pacientes índice com cardiomiopatia dilatada genótipo-positivo versus genótipo-negativo (n=1.005)

Número em risco		0	2	4	6	8	10
—	Negativo	633	457	338	258	177	122
—	Positivo	372	293	200	155	102	78



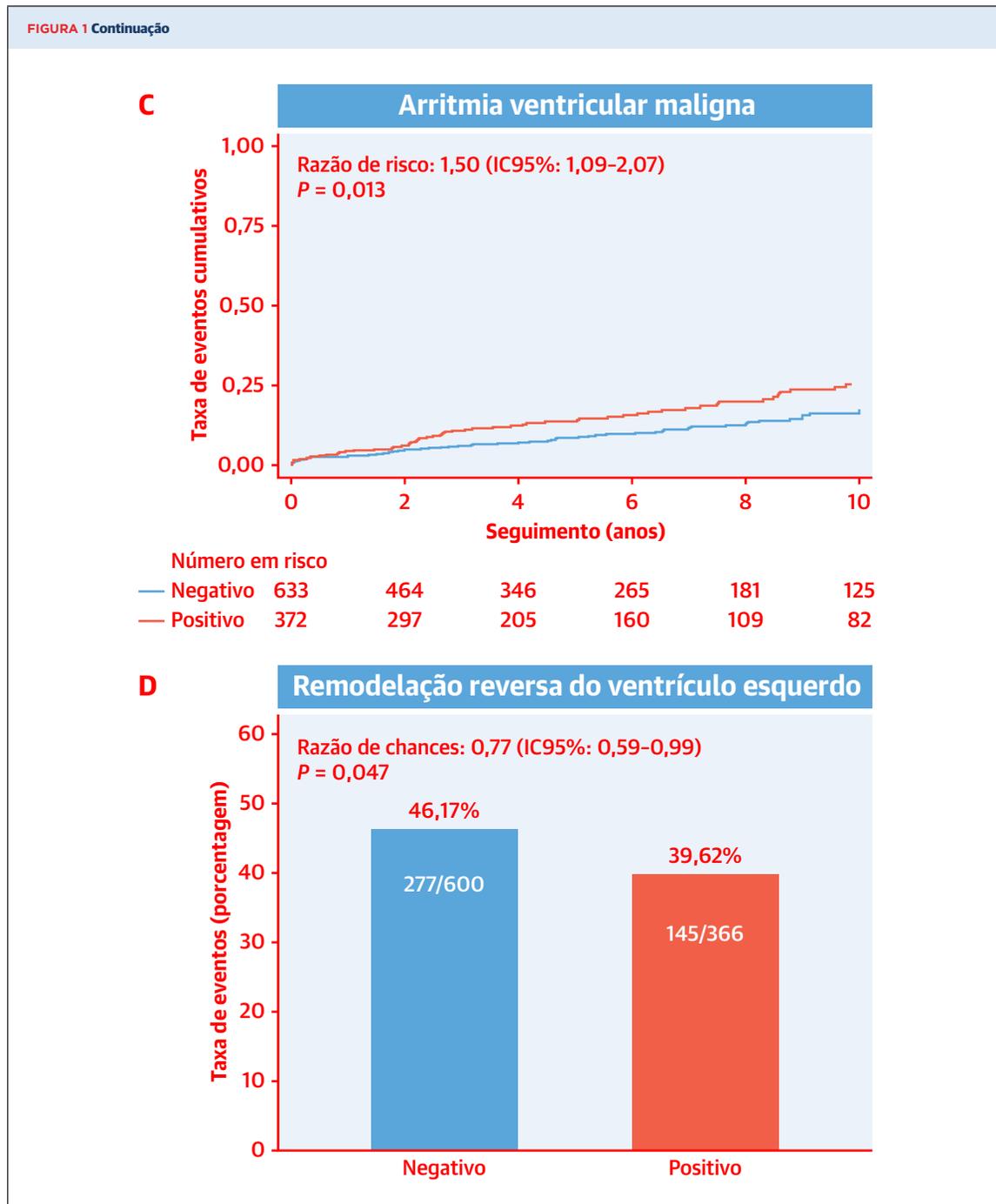
Número em risco		0	2	4	6	8	10
—	Negativo	633	482	360	282	200	142
—	Positivo	372	309	227	177	120	91

Incidência cumulativa de composto de (A) eventos cardiovasculares adversos maiores, (B) insuficiência cardíaca terminal, (C) arritmia ventricular maligna e (D) taxa de remodelação reversa do ventrículo esquerdo no último seguimento em pacientes índice com cardiomiopatia dilatada genótipo-positivo versus genótipo-negativo. IC95% = intervalo de confiança de 95%.

Continua na próxima página

masculino foi prevalente (68,5%); a mediana de idade no diagnóstico foi de 51,0 anos (IIQ: 42,0–61,0 anos), e a maioria dos pacientes estava na classe funcional I

ou II da *New York Heart Association* (64,4%) na linha de base. A FEVE basal média foi de  $32,0 \pm 10,5\%$ , e 63,3% dos pacientes apresentaram FEVE  $\leq 35\%$ . A prevalência



de fibrilação atrial foi de 11,6%; o bloqueio de ramo esquerdo estava presente em 33,0% dos pacientes, e um bloqueio atrioventricular de terceiro grau estava presente em 2,4%.

Em relação ao tratamento médico, 83,6% dos pacientes na linha basal foram tratados com betabloqueadores, e 87,1%, com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um bloqueador dos receptores de

angiotensina. No último acompanhamento, 93,0% dos pacientes estavam recebendo betabloqueadores; 66,6%, um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina; 26,7%, sacubitril/valsartana; e 67,6%, antagonistas dos receptores de aldosterona. Em relação à terapia com dispositivos, 425 (42,3%) pacientes tinham um CDI, e 167 (16,6%) receberam terapia de ressincronização cardíaca.

**TABELA 2** Desfechos e eventos de acordo com os resultados genéticos (n = 1.005)

Eventos clínicos	Total (N = 1.005)	Genótipo-positivo (n = 372)	Genótipo-negativo (n = 633)	Valor de P
Fibrilação atrial	287 (28,56)	125 (33,60)	162 (25,59)	0,007
Acidente vascular cerebral	30 (2,99)	12 (3,23)	18 (2,84)	0,731
Terapia adequada do CDI	93 (9,25)	42 (11,29)	51 (8,06)	0,088
MSC abortada	31 (3,08)	13 (3,49)	18 (2,84)	0,564
Hospitalização por insuficiência cardíaca	338 (33,63)	140 (37,63)	198 (31,28)	0,040
Transplante de coração	87 (8,66)	47 (12,63)	40 (6,32)	0,001
Implantação de DAVE	19 (1,89)	10 (2,69)	9 (1,42)	0,155
Mortalidade por todas as causas	68 (6,77)	34 (9,14)	34 (5,37)	0,022
Mortalidade relacionada à IC	32 (3,18)	17 (4,57)	15 (2,37)	0,055
Mortalidade relacionada à AVM	14 (1,39)	9 (2,42)	5 (0,79)	0,033
Composto de ECAM	243 (24,18)	118 (31,72)	125 (19,75)	<0,001
Composto de ICT	115 (11,44)	60 (16,13)	55 (8,69)	<0,001
Composto de AVM	150 (14,93)	73 (19,62)	77 (12,16)	0,001
Remodelação reversa do ventrículo esquerdo	422 (43,69)	145 (39,62)	277 (46,17)	0,047

Os valores são n (%).  
AVM = arritmia ventricular maligna; DAVE = dispositivo de assistência ventricular esquerda; ECAM = evento cardiovascular adverso maior; IC = insuficiência cardíaca; ICT = insuficiência cardíaca terminal; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

Os pacientes genótipo-positivo eram significativamente mais jovens no diagnóstico do que os pacientes genótipo-negativo (50,0 anos [IIQ: 39,5–58,0 anos] vs. 52,0 anos [IIQ: 43,0–62,0 anos];  $P < 0,001$ ) e tinham maior propensão a ter um histórico familiar de MSC (23,1% vs. 16,1%;  $P = 0,006$ ). Os parâmetros ecocardiográficos basais foram semelhantes entre os grupos, sem diferença na FEVE ou na proporção de pacientes com FEVE  $\leq 35\%$ .

Entre os 363 casos índice com uma variante patogênica ou provavelmente patogênica, os genes mais frequentemente envolvidos foram *TTN*, identificados em 141 (38,7%) pessoas, seguido por *LMNA* (n = 31 [8,5%]), *DSP* (n = 31 [8,5%]), *BAG3* (n = 24 [6,6%]), *FLNC* (n = 21 [5,8%]), *RBM20* (n = 20 [5,5%]) e *MYH7* (n = 17 [4,7%]). A distribuição de genes de acordo com o grupo de genes funcionais em probandos com uma variante patogênica ou provavelmente patogênica única e suas características clínicas estão listadas nas Tabelas Suplementares 1 a 3.

As características dos pacientes não diferiram entre os grupos de genes funcionais, exceto por uma tendência de histórico familiar de MSC e miopatia esquelética no grupo de envelope nuclear. Fibrilação atrial, bloqueio de ramo esquerdo e bloqueio atrioventricular completo também foram mais prevalentes nesse grupo (Tabela Suplementar 4).

**DESFECHOS EM PROBANDOS.** Após a mediana de seguimento de 4,04 anos (IIQ: 1,70–7,50 anos), os ECAMs ocorreram em 243 pacientes (24,2%), 115 (11,4%) pacientes tiveram eventos de ICT, e 150 (14,9%) pacientes tiveram AVMs. Os desfechos clínicos são apresentados na Figura 1 e Tabela 2. Os ECAMs ocorreram em 118 (31,7%) pacientes no grupo genótipo-positivo e em 125

(19,8%) pacientes no grupo genótipo-negativo. A razão de risco (HR, de *hazard ratio*) para ECAM foi de 1,51 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,17–1,94;  $P = 0,001$ ) para pacientes genótipo-positivo em comparação aos pacientes genótipo-negativo. A ICT ocorreu em 60 (16,1%) pacientes no grupo genótipo-positivo e em 55 (8,7%) pacientes no grupo genótipo-negativo (HR: 1,67; IC95%: 1,16–2,41;  $P = 0,006$ ). A AVM ocorreu em 73 (19,6%) pacientes no grupo genótipo-positivo e em 77 (12,1%) pacientes no grupo genótipo-negativo (HR: 1,50; IC95%: 1,09–2,07;  $P = 0,013$ ). A RRVE ocorreu em 422 (43,7%) dos 966 probandos com ecocardiogramas em série adequados para a análise (tempo médio entre a linha de base e o último ETT de 3,93 anos [IIQ: 1,78–7,29 anos]). A RRVE ocorreu com mais frequência em pacientes genótipo-negativo do que em pacientes genótipo-positivo (46,2% vs. 39,6%;  $P = 0,047$ ) (Figura 1D e Tabela Suplementar 5).

Os desfechos diferiram em pacientes genótipo-positivo de acordo com o grupo de gene funcional afetado subjacente (Figura 2 e Tabela Suplementar 6). A pior incidência cumulativa de ECAM foi observada no grupo de genes do envelope nuclear. Os pacientes desse grupo de genes funcionais também exibiram ICT e AVM mais altas do que os pacientes nos demais grupos funcionais ( $P < 0,001$ ). Os grupos de genes desmossomais e de citoesqueleto/disco Z apresentaram um risco menor de ECAM e AVM do que o grupo de envelope nuclear, mas maior risco do que os outros grupos de gene funcional.

Também foram observadas diferenças na RRVE entre os grupos de genes funcionais (Figura 2D). O grupo *TTN* teve a maior taxa de RRVE (53,2%), e a pior resposta foi observada no grupo de genes desmossomais (11,1%). A RRVE dos grupos de envelope nuclear, sarcomérico e citoesqueleto/disco Z foi de 25,0%, 28,3% e 42,5%, respectivamente. Quando comparada com o grupo genótipo-negativo, a taxa de RRVE foi menor nos grupos funcionais desmossomais, envelope nuclear e sarcomérico (todos  $P < 0,001$ ).

#### CARACTERÍSTICAS DOS FAMILIARES COM CMD.

Foi identificado um total de 156 familiares genótipo-positivo com CMD durante a triagem em cascata. Comparados com os probandos, os familiares foram diagnosticados mais jovens (43,5 anos [IIQ: 31,0–57,0 anos] vs. 51,0 anos [IIQ: 42,0–61,0 anos];  $P < 0,001$ ) e exibiram uma FEVE mais alta (40,6  $\pm$  9,7% vs. 32,0  $\pm$  10,5%) e DDFVE mais baixa (57,0  $\pm$  6,4 vs. 61,4  $\pm$  8,0) na avaliação inicial (Tabela Suplementar 7). Como se esperava, os familiares tiveram uma proporção maior de pacientes assintomáticos (65,4% vs. 30,5%) com uma proporção menor de pacientes com FEVE  $\leq 35\%$  (24,4% vs. 63,3%) (todos  $P < 0,001$ ).

Embora os familiares exibissem um fenótipo de CMD mais leve, não houve diferenças nos desfechos

compostos de ECAM, ICT e AVM entre casos índice e familiares, e a RRVE foi mais frequente em probandos do que em familiares (43,7% vs. 25,0%;  $P < 0,001$ ), corroborando também que os indivíduos genótipo-positivo têm pior prognóstico do que os pacientes genótipo-negativo, pois todos os familiares incluídos na análise eram genótipo-positivo *versus* apenas 37% dos probandos.

Os desfechos clínicos na coorte geral e a classificação por grupos de genes funcionais após a expansão do grupo CMD genótipo-positivo pela incorporação de familiares tiveram achados semelhantes à coorte probando, com aumento de ECAM, ICT e AVM e com RRVE reduzida em CMD genótipo-positivo e curso clínico variado, dependendo do gene afetado subjacente (Figura 3, Figura Suplementar 4).

**EVENTOS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE DISFUNÇÃO CARDÍACA SISTÓLICA GRAVE.** Os desfechos em toda a coorte de pacientes com FEVE  $\leq 35\%$  e  $> 35\%$  estão exibidos na Figura 4. Pacientes genótipo-positivo com FEVE basal  $\leq 35\%$  tiveram maior incidência de ECAM (HR: 1,62; IC95%: 1,22–2,14;  $P = 0,001$ ), ICT (HR: 1,68; IC95%: 1,13–2,48;  $P = 0,010$ ) e AVM (HR: 1,58; IC95%: 1,09–2,28;  $P = 0,015$ ) do que os pacientes genótipo-negativo com FEVE  $\leq 35\%$ . Em contrapartida, os desfechos em pacientes genótipo-positivo e genótipo-negativo com FEVE  $> 35\%$  não foram estatisticamente diferentes.

## DISCUSSÃO

Neste grande estudo multicêntrico de pacientes genotipados com CMD, descobrimos que aqueles com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas tiveram um desfecho clínico pior do que seus pares genótipo-negativos. Também descobrimos que o teste genético identifica pacientes com maior risco de AVM e ICT quando a FEVE é  $\leq 35\%$  e que o curso clínico varia dependendo do gene afetado (Ilustração Central).

Este estudo constitui a maior coorte de pacientes genotipados com CMD e dados de desfechos clínicos relatados até o momento e ilustra a utilidade clínica dos testes genéticos para identificar indivíduos com maior risco de eventos cardiovasculares adversos, ou seja, ICT e MSC. Variantes genéticas patogênicas ou provavelmente patogênicas foram identificadas em 37,0% dos pacientes índice na coorte, confirmando o rendimento genético significativo em CMD alcançado via SUG. A proporção de probandos com CMD familiar e o rendimento diagnóstico do teste genético observado em nossa coorte foi relativamente alto, provavelmente refletindo que a maioria dos centros participantes contava com programas específicos de doenças cardíacas hereditárias. No entanto, o rendimento diagnóstico e a

distribuição dos genes estavam de acordo com outras coortes recentes de centros de doenças cardíacas hereditárias, sendo o *TTN* o gene afetado com mais frequência (17,18).

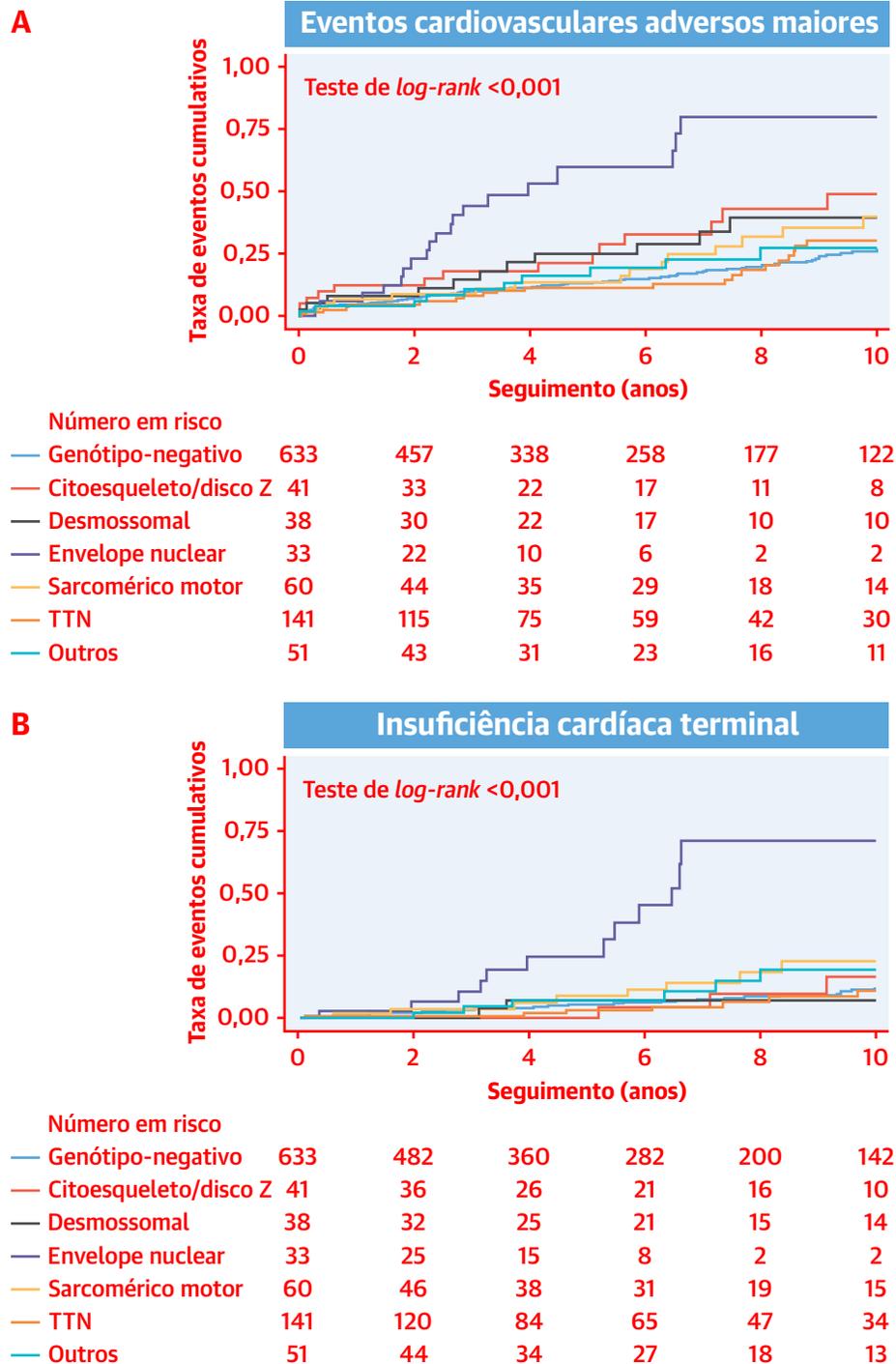
Embora anteriormente tenham sido sugeridos desfechos piores de CMD por causa genética (19), este é o primeiro estudo que demonstra que carregar uma mutação de CMD está associado a maior risco de desfechos clínicos (tanto arrítmicos quanto por ICT) em comparação a pacientes genótipo-negativo.

Nosso estudo contribui para o corpo de dados disponível ao considerar a formulação das indicações para implante de CDI em pacientes com CMD não isquêmica. Embora as diretrizes atuais da prática clínica recomendem a FEVE para a estratificação de risco de MSC e para orientar o implante de CDI na CMD, essa recomendação ainda é motivo de debate com CMD não isquêmica (20,21). No estudo DANISH (*Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality*/Estudo Dinamarquês para Avaliar a Eficácia de CDIs em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Sistólica Não Isquêmica na Mortalidade), o implante profilático de CDI em pacientes com CMD não isquêmica com FEVE  $\leq 35\%$  não foi associado a uma melhor sobrevida (22). Os resultados do estudo DANISH e as metanálises subsequentes sugerem que o uso da FEVE como o único fator prognóstico para prever MSC é provavelmente inadequado na CMD e que fatores adicionais são necessários para identificar indivíduos que tiveram benefícios com o implante de CDI (23-25).

Nossos resultados indicam que portar uma variante causadora de CMD está associado a AVM, principalmente em pacientes com FEVE  $\leq 35\%$ . Assim, o teste genético pode ajudar a orientar o implante profilático de CDI na CMD, e um CDI deve ser oferecido a pacientes com CMD genótipo-positivo com FEVE  $\leq 35\%$ .

Curiosamente, encontramos diferenças importantes entre os agrupamentos de genes funcionais em termos de risco arrítmico, com uma taxa visivelmente mais alta de AVM no grupo funcional do envelope nuclear, no qual predominaram as variantes genéticas no *LMNA*. Esses achados são consistentes com relatórios anteriores que mostram maior risco arrítmico em CMD relacionada ao *LMNA* (7,26). No nosso estudo, o grupo de genes funcionais citoesqueleto/disco Z também apresentou risco arrítmico maior. As variantes em *FLNC* predominaram nesse grupo, e mutações de *FLNC* também foram associadas ao aumento do risco arrítmico (27). Nossos dados confirmam esses achados e corroboram as recentes recomendações de implantação precoce de CDI em pacientes afetados por determinados genótipos (28).

Nessa mesma linha, observamos uma tendência de maior risco de AVM em pacientes genótipo-positivos com FEVE  $> 35\%$ , sugerindo que alguns pacientes com

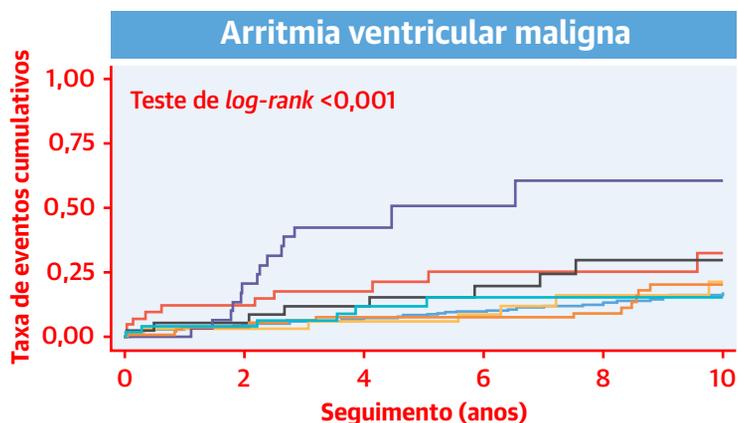
**FIGURA 2** Desfechos de acordo com o grupo de gene funcional em pacientes índice genótipo-positivo

Incidência cumulativa de composto de (A) eventos cardiovasculares adversos maiores, (B) insuficiência cardíaca terminal, (C) arritmia ventricular maligna e (D) taxa de remodelação reversa do ventrículo esquerdo no último seguimento de acordo com o grupo de gene funcional em pacientes índice com cardiomiopatia dilatada genótipo-positivo. Os pacientes com múltiplas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas foram excluídos. \* $P < 0,001$  comparado com o grupo genótipo-negativo.

Continua na próxima página

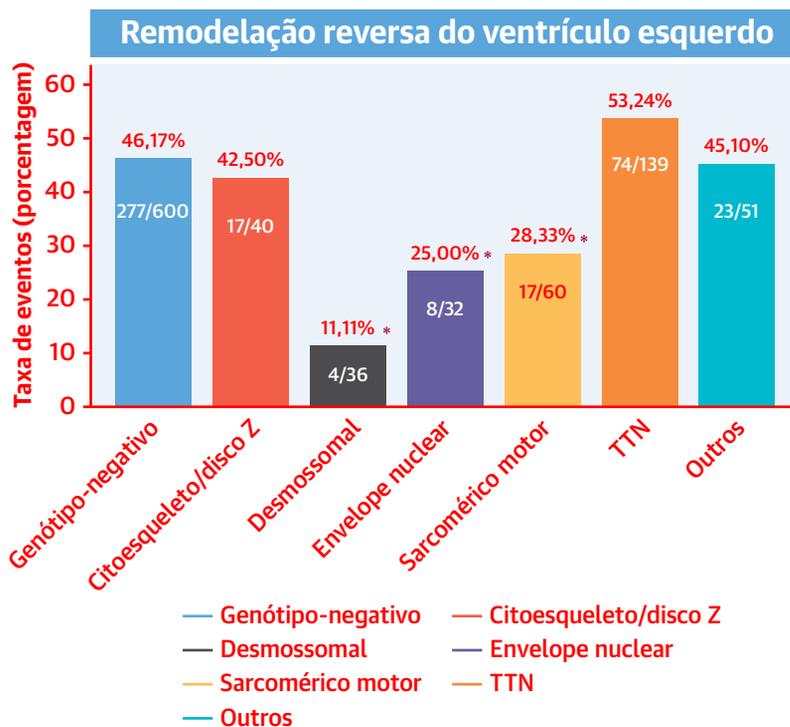
FIGURA 2 Continuação

**C**



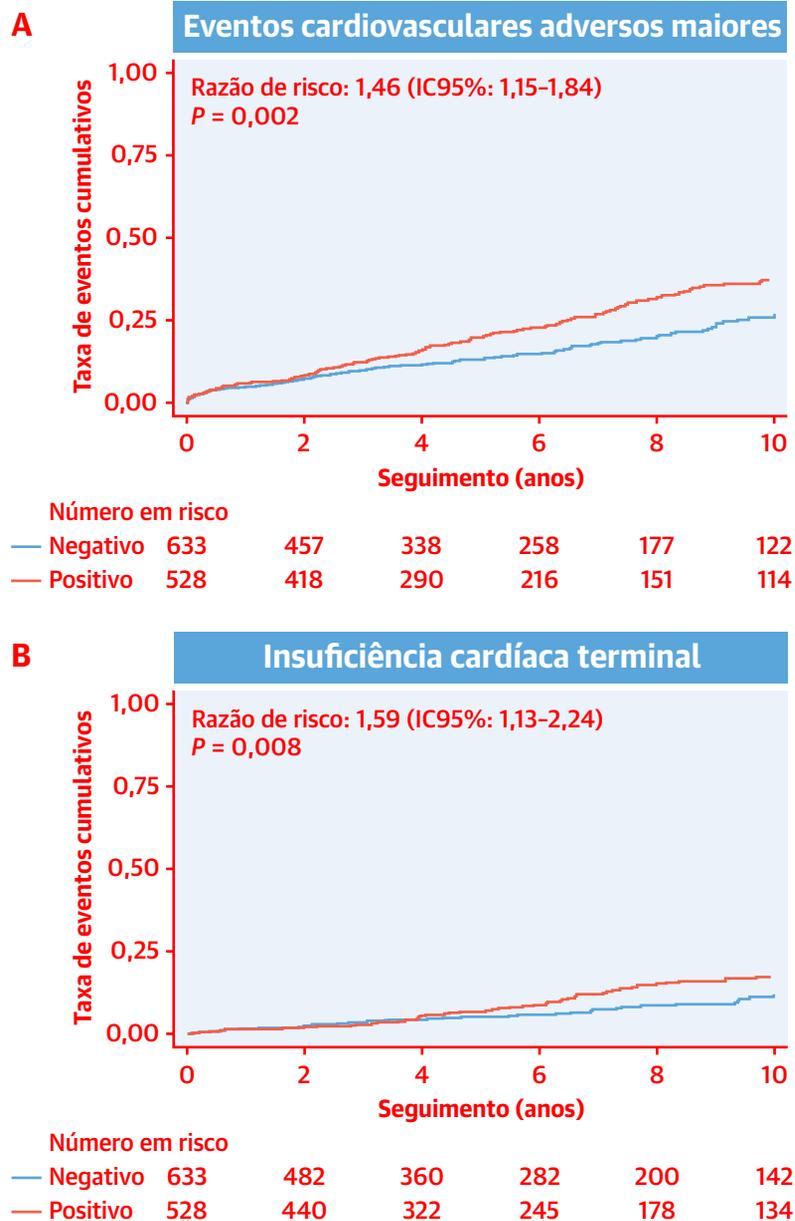
Número em risco							
—	Genótipo-negativo	633	464	346	265	181	125
—	Citoesqueleto/disco Z	41	33	22	18	13	9
—	Desmossomal	38	31	24	19	12	12
—	Envelope nuclear	33	22	10	6	2	2
—	Sarcomérico motor	60	45	35	29	18	15
—	TTN	141	116	77	60	44	29
—	Outros	51	43	31	23	16	11

**D**



genótipos específicos poderiam obter benefícios do implante precoce de CDI, como no caso de mutações de *LMNA*. No entanto, são necessários estudos maiores de

correlação entre genótipo e fenótipo para testar essa hipótese e identificar quem pode se beneficiar dessa abordagem geneticamente adaptada.

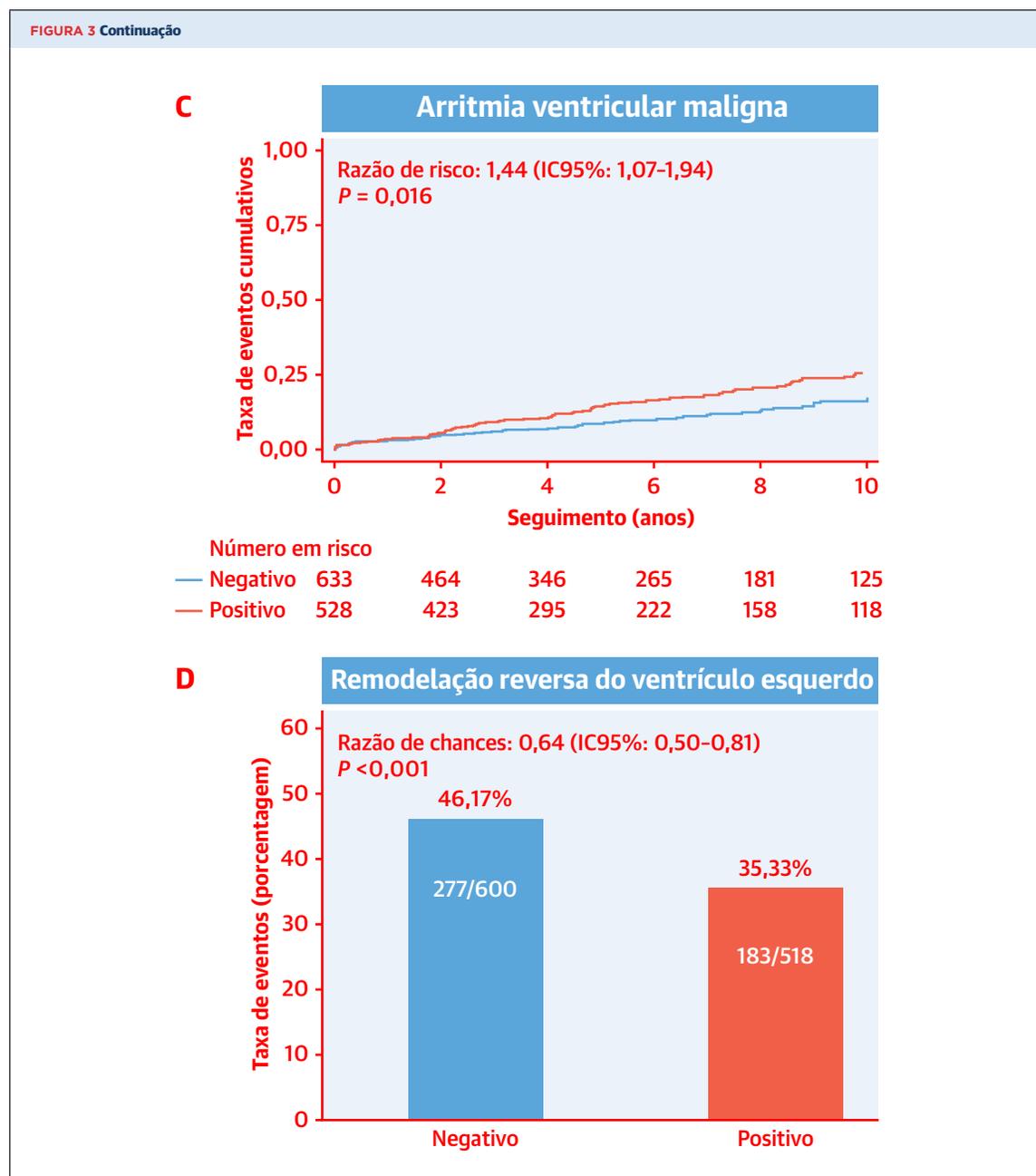
**FIGURA 3** Desfechos em pacientes genótipo-positivo versus genótipo-negativo na coorte geral

Incidência cumulativa de composto de (A) eventos cardiovasculares adversos maiores, (B) insuficiência cardíaca terminal, (C) arritmia ventricular maligna e (D) taxa de remodelação reversa do ventrículo esquerdo no último seguimento em pacientes com cardiomiopatia dilatada genótipo-positivo versus genótipo-negativo da coorte geral (N = 1.161). IC95% = intervalo de confiança de 95%.

Continua na próxima página

Os pacientes genótipo-positivo também apresentaram pior evolução quanto ao curso da insuficiência cardíaca, com maior incidência de ICT durante o seguimento e pior resposta ao tratamento médico, conforme avaliado pela RRVE. Mais uma vez, a progressão para ICT e RRVE não foi uniforme entre os grupos de genes funcionais,

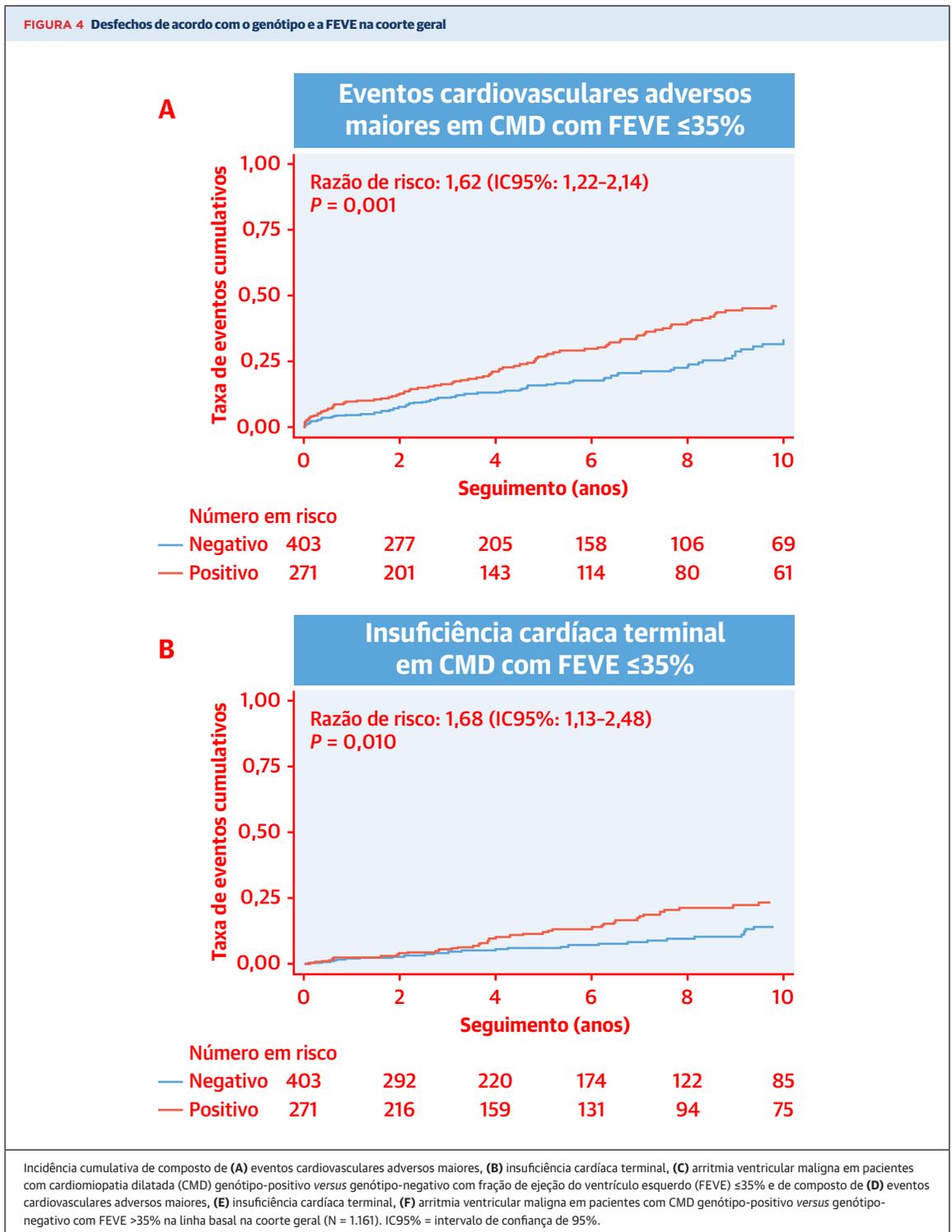
possibilitando a adoção de uma abordagem de previsão individualizada em CMD com base em características genéticas. Em nosso estudo, uma taxa menor de RRVE foi observada nos grupos de genes desmossomais, envelope nuclear e sarcoméricos em comparação ao melhor prognóstico no grupo genótipo-negativo e nos



demais grupos de genes. Curiosamente, não encontramos comprometimento da remodelação reversa em pacientes com variantes de citoesqueleto/disco Z, o que difere dos achados de Dal Ferro et al. (29). As prováveis explicações para essa diferença são a maior quantidade de pacientes com variantes de citoesqueleto/disco Z e o uso de critérios mais rigorosos para definir variantes causadoras de doença em nosso estudo. Além disso, nosso estudo confirma relatos anteriores que sugeriram um curso clínico mais benigno de CMD causada por variantes truncadas de *TTN*, com menor incidência de arritmias ventriculares

em comparação a outros genes, como *LMNA* (16,30). Em nosso estudo, o grupo *TTN* apresentou a menor incidência de ECAM e AVM e a maior taxa de RRVE.

No geral, nossos resultados confirmam que a CMD não isquêmica apresenta uma visível heterogeneidade fenotípica combinada com sua heterogeneidade genética, com uma relação inversa entre grupos genéticos entre risco de eventos adversos e resposta à terapia médica avaliada por RRVE. Essa abordagem de medicina de precisão é especialmente relevante ao avaliar pacientes com CMD não isquêmica e disfunção

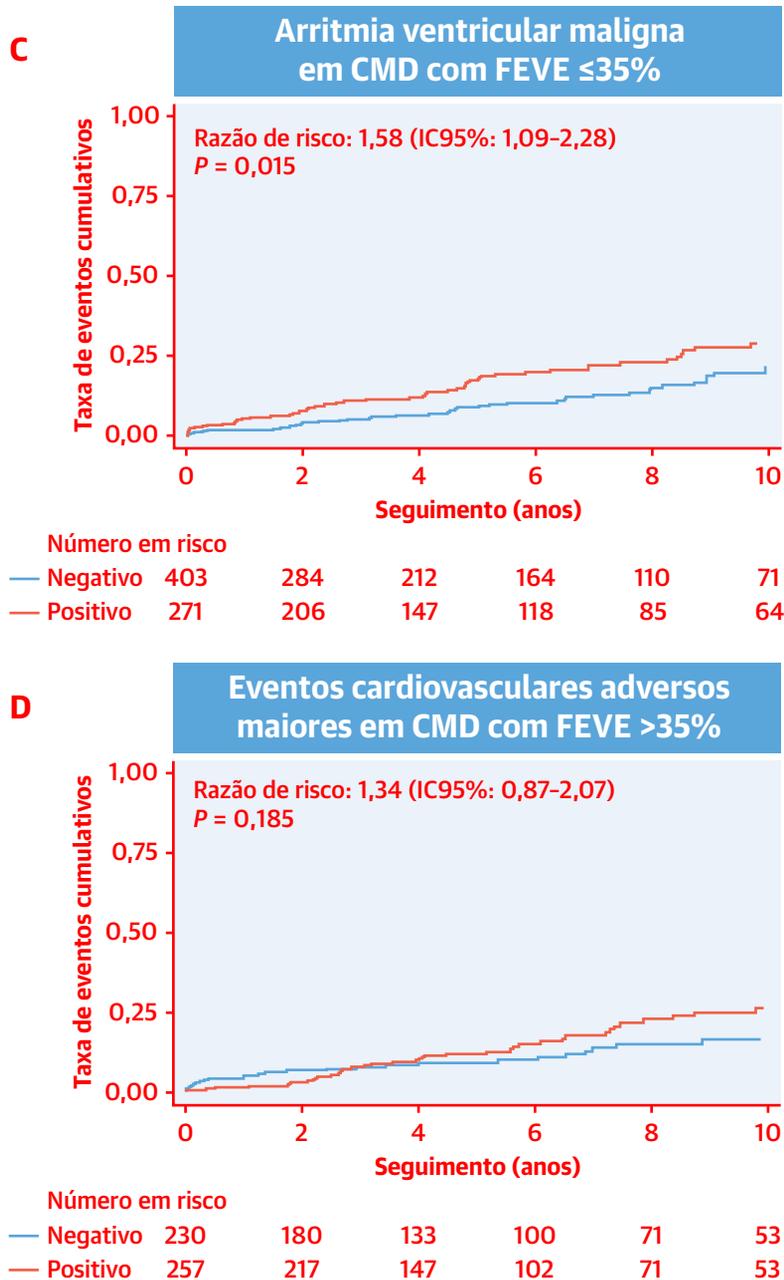
**FIGURA 4** Desfechos de acordo com o genótipo e a FEVE na coorte geral

Continua na próxima página

sistólica, para os quais as decisões sobre o encaminhamento para avaliação de transplante cardíaco ou implante de CDI dependem da probabilidade de ter RRVE ou sofrer AVM.

Até agora, o tratamento da CMD tem sido dominado por um esquema único com pouca ou nenhuma diferença terapêutica com base na etiologia subjacente e nas características genéticas, o que difere do que ocorre em outras

FIGURA 4 Continuação

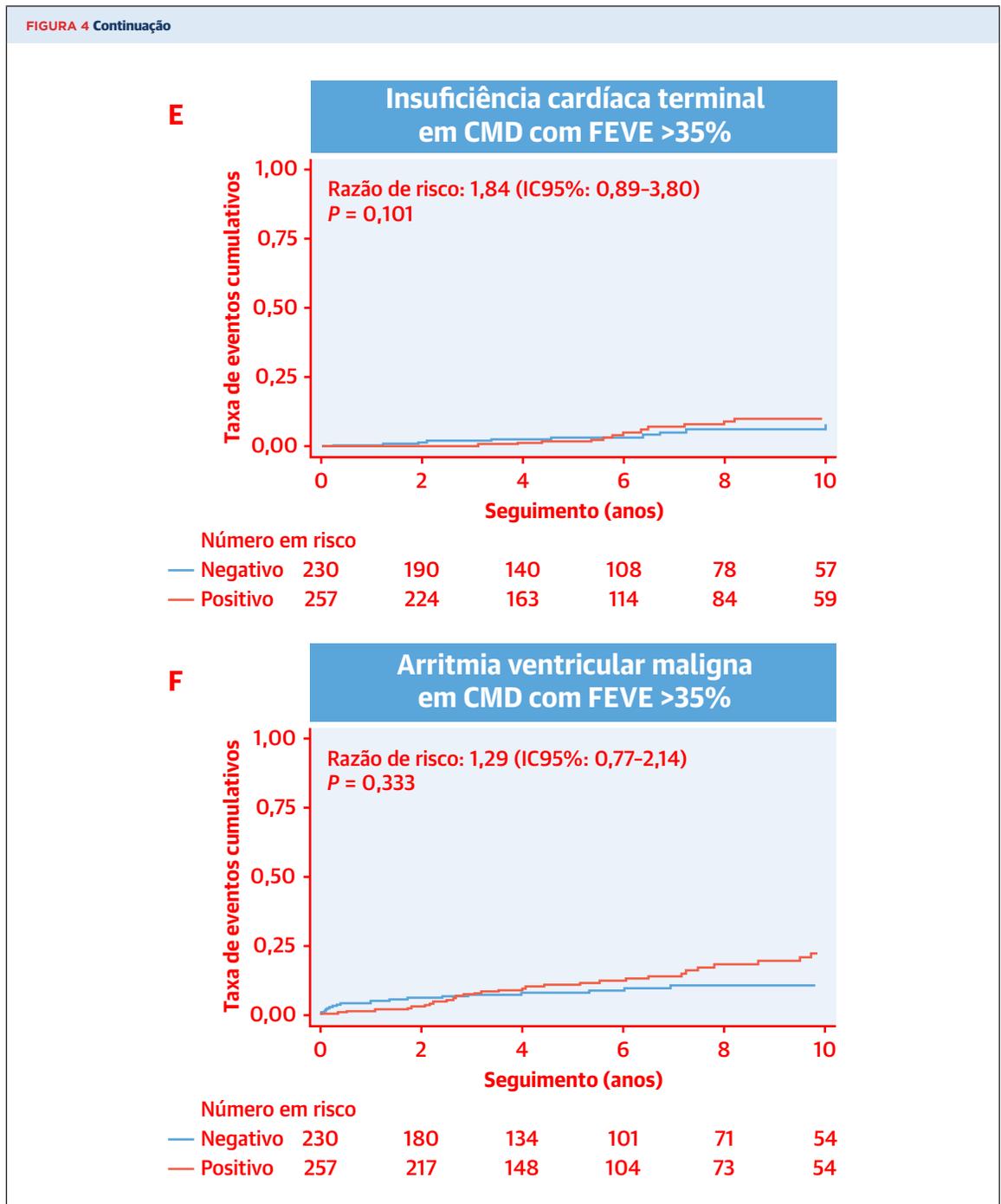


Continua na próxima página

áreas da medicina, como oncologia e hematologia, no tratamento de certas malignidades. Embora o teste genético na CMD não seja recomendado pelas diretrizes atuais (20,21), acreditamos que o teste genético e, consequentemente, uma abordagem de medicina de precisão devem se tornar o padrão de atendimento também em cardiologia quando forem disponibilizados mais dados sobre

o impacto das características genéticas no prognóstico e, principalmente, se os ensaios clínicos em andamento com medicamentos direcionados especificamente a certos subtipos genéticos de CMD mostrarem resultados positivos (NCT03439514 e NCT04572893).

Estudos futuros precisarão abordar como incorporar dados genéticos como uma ferramenta de atendimento



para médicos e como integrar essas informações a parâmetros adicionais, como aqueles obtidos de técnicas avançadas de imagem (por exemplo, ressonância magnética cardíaca).

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** Entre as limitações do estudo, estão sua natureza observacional e seu desenho retrospectivo. Os principais genes da CMD foram avaliados em

todos os casos, mas os genes incluídos nos painéis-alvo do SUG variaram entre os centros e ao longo do tempo, refletindo as mudanças quanto ao conhecimento sobre a genética da CMD nos últimos 5 anos. Embora essa seja a maior coorte de pacientes com CMD genotipada com desfechos clínicos completos publicada até o momento, a quantidade limitada de pacientes pertencentes a alguns grupos de genes funcionais restringe o poder das conclusões

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Desfechos clínicos em 1.005 pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica de acordo com o genótipo

**1.005 pacientes índice com CMD não isquêmica**

- Idade ao diagnóstico de 51 (42–61) anos
- FEVE  $32,0 \pm 10,5\%$
- Seguimento médio de 4,0 (1,7–7,5) anos
- 37% genótipo-positivo, 63% VSD/genótipo-negativo

Piores desfechos na CMD genótipo-positivo



Eventos cardiovasculares adversos maiores  
HR 1,51 (IC95%, 1,17–1,94; P = 0,001)



Insuficiência cardíaca terminal  
HR 1,67 (IC95%, 1,16–2,41; P = 0,006)



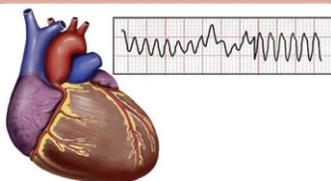
Arritmia ventricular maligna  
HR 1,50 (IC95%, 1,09–2,07; P = 0,013)



Remodelação reversa do ventrículo esquerdo  
OR 0,77 (IC95%, 0,59–0,99; P = 0,047)

**Desfechos e resposta diferentes à terapia em genótipo-positivo, de acordo com o grupo de gene**

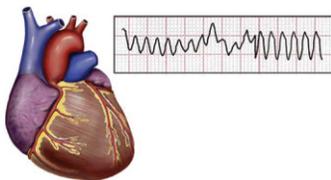
Eventos cardiovasculares adversos maiores  
Teste de *log-rank* <0,001



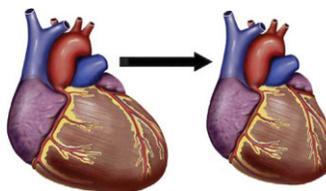
Insuficiência cardíaca terminal  
Teste de *log-rank* <0,001



Arritmia ventricular maligna  
Teste de *log-rank* <0,001



Remodelação reversa do ventrículo esquerdo  
P <0,001



Escobar-Lopez, L. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(17):1682-1699.

Os desfechos clínicos de 1.005 pacientes índice com cardiomiopatia dilatada (CMD) genotipada foram coletados retrospectivamente em 20 centros. Os pacientes genótipo-positivo apresentaram aumento de eventos cardiovasculares adversos maiores, insuficiência cardíaca terminal e arritmias ventriculares maiores, além de diminuição da remodelação reversa do ventrículo esquerdo em comparação a seus pares genótipo-positivo. Os desfechos clínicos e a remodelação reversa do ventrículo esquerdo variaram conforme o gene afetado subjacente. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR = razão de risco (de *hazard ratio*); IC = intervalo de confiança; OR = razão de chances (de *odds ratio*); VSD = variante de significado desconhecido.

sobre esses grupos. Além disso, os centros participantes eram especializados em doenças cardíacas hereditárias e insuficiência cardíaca e, portanto, os achados podem não ser extrapolados para outros ambientes.

## CONCLUSÕES

Pacientes com CMD e com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas tiveram pior prognóstico do que pacientes genótipo-negativo, e o curso clínico e a remodelação ventricular esquerda variaram dependendo do gene afetado subjacente.

## APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este trabalho teve o apoio financeiro das seguintes instituições: Instituto de Salud Carlos III (AC16/0014, PI18/0004, PI20/0320) e União Europeia (projeto GENPROVIC do âmbito da ERA-CVD). O Hospital Universitario Puerta de Hierro e o Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca são membros da *European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart* (ERN GUARD-Heart). Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**CORRESPONDÊNCIA:** Dr. Pablo Garcia-Pavia, Department of Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Manuel de Falla 2, Majadahonda, 28222 Madrid, Espanha. E-mail: [pablogpavia@yahoo.es](mailto:pablogpavia@yahoo.es). Twitter: [@dr\\_pavia](https://twitter.com/dr_pavia). OU Dr. Fernando Domínguez, Department of Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Manuel de Falla 2, Majadahonda, 28222 Madrid, Espanha. E-mail: [fdominguezrodriguez@gmail.com](mailto:fdominguezrodriguez@gmail.com).

## PERSPECTIVAS

### COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO:

Pacientes com CMD não isquêmica e variantes genéticas patogênicas ou provavelmente patogênicas apresentam pior prognóstico do que os pares genótipo-negativo. O teste genético é importante para a estratificação de risco, e os resultados podem prever o prognóstico e a resposta à terapia médica.

**PANORAMA TRANSLACIONAL:** Como a penetrância das mutações causadoras de CMD é incompleta, são necessários mais estudos para identificar outros fatores que regem o desenvolvimento da CMD.

## REFERÊNCIAS

- McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:22-36.
- Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision medicine in the management of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2921-2938.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20:899-909.
- Merlo M, Cannatà A, Sinagra G. Dilated cardiomyopathy: a paradigm of revolution in medicine. *J Clin Med*. 2020;9:3385.
- MacRae CA, Seidman CE. Closing the genotype-phenotype loop for precision medicine. *Circulation*. 2017;136:1492-1494.
- Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006832.
- Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2299-2307.
- Domínguez F, Cuenca S, Bilinska Z, et al. Dilated cardiomyopathy due to BLC2-associated athanogene 3 (BAG3) mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2471-2481.
- Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Truncating variants in titin independently predict early arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2466-2468.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850-1858.
- Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Plan of action for inherited cardiovascular diseases: synthesis of recommendations and action algorithms. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:300-309.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-423.
- Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581:434-443.
- Binder JX, Pletscher-Frankild S, Tsafou K, et al. COMPARTMENTS: unification and visualization of protein subcellular localization evidence. *Database*. 2014;2014:bau012.
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Derks KWJ, et al. Titin cardiomyopathy leads to altered mitochondrial energetics, increased fibrosis and long-term life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J*. 2018;39:864-873.
- Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:512-521.
- Horvat C, Johnson R, Lam L, et al. A gene-centric strategy for identifying disease-causing rare variants in dilated cardiomyopathy. *Genet Med*. 2019;21:133-143.
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Krapels IPC, et al. Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med*. 2020;13:476-487.
- Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1480-1490.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.

Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.

23. Sammani A, Kayvanpour E, Bosman LP, et al. Predicting sustained ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: a meta-analysis and systematic review. *ESC Heart Fail*. 2020;7:1430-1441.

24. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104:230-236.

25. Wang J, Yang F, Wan K, Mui D, Han Y, Chen Y. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of sudden cardiac death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2184-2192.

26. Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larrañaga-Moreira

JM, et al. Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:216-224.

27. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141:1872-1884.

28. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16:e373-e407.

29. Dal Ferro M, Stolfo D, Altinier A, et al. Association between mutation status and left ventricular reverse remodelling in dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2017;103:1704-1710.

30. Verdonchot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, et al. Clinical phenotype and genotype associations with improvement in left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005220.

---

**PALAVRAS-CHAVE** arritmia ventricular, cardiomiopatia dilatada, genética, insuficiência cardíaca, morte súbita cardíaca, mutação, prognóstico, remodelação reversa do ventrículo esquerdo

---

**APÊNDICE** Para acesso a seção de Métodos expandida, figuras e tabelas adicionais, confira a versão on-line deste artigo.